

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

POUR

N°
1312

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GRAVRAND

Né le 18 décembre 1935, à Paris-14^e

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 1962

SYNDROME DE KLINEFELTER

Président : M. J. MARIE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GRAVRAND

Né le 18 décembre 1935, à Paris-14^e

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 1962

SYNDROME DE KLINEFELTER

Président : M. J. MARIE, Professeur



I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHTER (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

<i>Cliniques :</i>	
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

<i>Cliniques :</i>	
— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : <i>Broussais</i> : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - <i>Cochin</i> : BROUET (G.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.); - <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE); - <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
— médicale propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) ..	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
— obstétricales : <i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.); - <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie ..	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie ..	KREIS (B.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	N...
— pneumo-ptisiologie (Laennec) ..	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) ..	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— toxicologique ..	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique ..	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	N...

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Rhumatologie ..	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

<i>Anatomie</i> : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).	
<i>Anatomie pathologique</i> : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) <i>pr. s. ch.</i> MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), <i>pr. s. ch.</i> ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).	
<i>Anesthésiologie</i> : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).	
<i>Bactériologie</i> : MM. BARBIER (P.); <i>pr. s. ch.</i> ; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).	
<i>Biochimie médicale</i> : MM. BAULIEU (Et.), <i>m. conf.</i> ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), <i>pr. s. ch.</i> ; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).	
<i>Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports</i> : M. PLAS (F.).	
<i>Biologie médicale</i> : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), <i>pr. s. ch.</i>	
<i>Carcinologie</i> : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).	
<i>Cardiologie</i> : M. HATT (P.-Y.).	
<i>Dermato-Syphiligraphie</i> : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).	
<i>Electro-Radiologie</i> : MM. HEITZ (F.), <i>m. conf.</i> ; LEDOUX-LEBARD (G.).	
<i>Embryologie</i> : M. ROUX (Ch.).	

<i>Hématologie</i> : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).	
<i>Histologie</i> : MM. COUJARD (R.), <i>p. s. ch.</i> ; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).	
<i>Hydrologie</i> : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).	
<i>Hygiène</i> : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).	
<i>Maladies infectieuses</i> : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).	
<i>Maladies métaboliques</i> : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).	
<i>Médecine légale</i> : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).	
<i>Médecine du Travail</i> : M. ALBAHARY (C.).	
<i>Neuro-chirurgie</i> : M. PERTUISSET (B.).	
<i>Neuro-Psychiatrie</i> : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).	
<i>Obstétrique</i> : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).	
<i>Ophtalmologie</i> : M ^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).	
<i>Orthopédie</i> : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).	
<i>Oto-Rhino-Laryngologie</i> : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SÉRGENT (H.).	

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSA-GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-ptisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUIET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHANTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-
vateur du Musée d'Histoire de la Médecine :
M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOU
(G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.).
Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

En hommage respectueux.

Le syndrome de Klinefelter est une forme singulière d'hypogonadisme masculin décrite en 1942 par KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT, d'origine congénitale.

C'est une anomalie de la différenciation sexuelle qui, pour beaucoup, est d'origine génétique. Il y aurait une inversion du sexe génétique.

La majorité des sujets klinefelteriens ont un sexe chromatinien féminin. Dans les autres cas, le caryotype est masculin et il est alors difficile de préciser les causes de la dystrophie gonadique. Plusieurs hypothèses s'affrontent.

— Dans une première partie, nous préciserons les caractères essentiels cliniques et para-cliniques du syndrome de Klinefelter ; nous donnerons aussi les éléments du diagnostic différentiel.

— La deuxième partie sera consacrée à l'étude pathogénique et physio-pathologique de ce syndrome.

— Pour mieux comprendre le mécanisme intime du syndrome de Klinefelter, nous rappellerons les bases théoriques de la différenciation sexuelle normale.

Il n'existe aucune thérapeutique dans cette aneuploïdie qui est la maladie de Klinefelter.

CHAPITRE PREMIER

CARACTERES CLINIQUES DU SYNDROME DE KLINEFELTER

A. — Les signes cliniques du syndrome de Klinefelter

Pour pouvoir suspecter un syndrome de Klinefelter, il est nécessaire que le tableau clinique comprenne trois grands signes qui sont constants et fondamentaux.

Ce sont :

- testicules petits, offrant à la biopsie un aspect caractéristique ;
- azoospermie ;
- hypergonadotrophinurie.

Ces trois signes ont été bien précisés par HELLER et NELSON, et repris par G. DREYFUS.

Le malade peut être amené à consulter souvent devant la constatation d'une gynécomastie ou encore d'une stérilité, rarement pour des symptômes d'hypoendrisme.

1) LES ORGANES GÉNITAUX :

Les testicules sont atrophiques. Ils sont petits, durs. Ils contrastent avec des épидидymes normaux ou même relativement volumineux. Les testicules sont contenus dans des bourses ayant un développement normal.

La verge a le plus souvent une dimension normale.

La prostate est normale.

H.P. KLOTZ a signalé l'existence d'hypospadias et la présence d'une ligne périnéale saillante et pigmentée.

2) L'HYPONDRISE :

La musculature de l'individu est peu développée.

La voix est grêle.

La taille est souvent supérieure à la normale.

L'âge osseux est souvent retardé.

En règle, il existe une macroskelie.

Le thorax est glabre.

La pilosité pubienne est de type féminin.

La barbe et la moustache sont peu fournies. Le rasage n'est pas fréquent, en moyenne deux fois par semaine.

3) LA GYNÉCOMASTIE :

Elle est variable.

Elle peut être marquée, franchement fémininoïde, discrète ou absente.

Elle n'a de valeur que si elle s'est constituée à la puberté.

Pour HOWARD et G. DREYFUS, à l'inverse de ce que pensent HELLER et NELSON, il n'existe pas de proportionnalité inverse entre le degré de gynécomastie et le degré d'hypoandrisme.

4) LES ANOMALIES ASSOCIÉES :

Chez les sujets klinefelteriens, on a signalé des syndromes neurologiques divers.

Certains ont signalé l'association d'un syndrome de Klinefelter et d'une myopathie atrophique de Steinert.

B. — Les signes biologiques de la maladie de Klinefelter

Quatre signes devront être soigneusement étudiés :

- le taux des 17-stéroïdes urinaires ;
- le taux des gonadotrophines dans les urines ;
- la valeur du sperme ;
- le sexe chromatinien.

1) LES 17-CÉTOSTÉROÏDES URINAIRES :

Le taux des 17-cétostéroïdes est le plus souvent souvent trouvé normal.

Rarement, il sera supérieur au chiffre normal (8 à 12 mg par jour).

Plus souvent, les 17-cétostéroïdes seront abaissés ou à la limite inférieure de la normale.

Un chiffre bas peut très bien coexister avec une gynécomastie importante (G. DREYFUS).

2) L'HYPERGONADOTROPHINURIE :

C'est, par contre, un signe constant, à condition qu'il s'agisse d'un sujet dont l'âge est supérieur à l'âge pubertaire.

Il semble qu'avant la puberté, le sujet normal et le sujet klinefelterien ont un taux urinaire de F.S.H. inférieur à 5 unités.

Après la puberté, le sujet normal aura une élimination urinaire de gonadotrophines voisine de 10 ou 20 unités. Le sujet klinefelterien aura une élimination urinaire nettement supérieure à 20 unités et pouvant s'élever jusqu'à 100 unités.

3) LE LIQUIDE SÉMINAL :

Il est pratiquement toujours azoospermique.

D'après RABOCH, la découverte de quelques spermatozoïdes dégradés ne peut faire rejeter le diagnostic de syndrome de Klinefelter.

4) SEXE CHROMATINIEN :

Le quatrième signe biologique à étudier est véritablement capital. Il s'agit de la recherche du sexe chromatinien.

L'étude des chromosomes est complexe. On peut arriver directement ou indirectement à préciser le sexe chromosomique des individus.

La méthode indirecte consiste à mettre en évidence la chromatine sexuelle découverte en 1953 par K.L. MOORE, M.A. GRAHAM et M.L. BARR.

Les cellules à examiner sont prélevées par frottis jugal ou biopsie de peau et colorées par l'orcéine acétique.

20 à 30 % des cellules femelles comportent un corpuscule chromatinien métachromatique contre la surface interne de la membrane nucléaire.

On ne retrouve pas ces corpuscules ou à peine 2 à 3 % dans les cellules de sexe chromosomique mâle.

La lecture et l'interprétation de ces figures est parfois difficile et, de plus, on ne connaît pas la nature exacte de ces corpuscules.

Leur présence semble liée à l'existence de deux ou trois chromosomes X.

La méthode directe consiste à étudier microscopiquement l'appareil chromosomique par la culture de cellules ou de tissus.

On peut utiliser la technique de Turpin, Lejeune et Gautier par la culture de fibroblastes après prélèvement du fascia lata.

On peut encore procéder en pratiquant des cultures de leucocytes ou des prélèvements de leucocytes fixés en métaphase par la colchicine.

Par l'une de ces deux méthodes directe ou indirecte, on parvient à étudier les gonosomes, chromosomes portant en eux les éléments déterminant la différence sexuelle.

Ainsi, le chromosome X est un chromosome de longueur moyenne : 5,8 % du génome. Il est hétéropleide neutre avec un centromère médian.

Le chromosome Y est plus petit, mesurant 1,2 % du génome. Il a un centromère quasi terminal.

Dans le syndrome de Klinefelter, le sexe chromatinien est le plus souvent trouvé féminin.

C. — Les signes histologiques du syndrome de Klinefelter

Ce sont les signes fournis par la biopsie testiculaire.

Cette biopsie révèle :

- la hyalinisation de la *tunica propria* ;
- l'épaississement de la basale ;
- la constitution d'une scléro-hyalinose qui étouffe progressivement les tubes.

A l'intérieur des tubes, les cellules de Sertoli sont altérées en fonction de la sclérose tubulaire ; dans les tubes les moins atteints, elles apparaissent mal différenciées.

L'épithélium germinatif fait classiquement défaut. En fait, il existe dans certains tubes une spermatogénèse généralement bloquée au stade de spermatocyte cependant, la présence de spermatides est possible (BRADBURY et BUNGE), de même que celle de quelques spermatozoïdes (NELSON et SEGAL).

A l'inverse, certains tubes infantiles n'ont pas subi la première maturation pré-pubérale.

A la périphérie des tubes, le tissu interstitiel est constamment remanié. On y voit coexister des cellules atrophiques et des cellules hypertrophiques. L'image typique comporte des groupements en amas pseudo-adénomateux de cellules leydigiennes hyperplasiées.

Mais ces cellules hyperplasiées sont en fait des cellules immatures, contenant moins de granulations qui normalement et d'activité sécrétoire réduite. Il y a diminution ou disparition de l'acide ascorbique, des phosphatases alcalines, du cholestérol et des mucoprotéines.

Ces mêmes anomalies biochimiques d'hypoactivité fonctionnelle ont d'ailleurs été retrouvées par DE LA BALZE dans les cellules germinales, les cellules sertoliennes et les parois des tubes.

Ces notions histologiques détaillées ont été bien décrites par G. DREYFUS.

D. — Diagnostic différentiel de la maladie de Klinefelter

Nous venons d'exposer la symptomatologie typique du syndrome de Klinefelter. Un certain nombre d'affections peuvent prêter à confusion.

Le diagnostic peut se poser :

- d'une part avec les autres syndromes tubulo-testiculaires constitutionnels ;
- d'autre part avec les syndromes klinefelteriens acquis.

1) LES AUTRES SYNDROMES TUBULO-TESTICULAIRES ACQUIS :

On élimine facilement le syndrome de Del Castillo, Trabucco et de la Balze dans sa forme typique. Le tissu leydigien est normal, de même que les cellules de Sertoli.

La lignée terminale est absente.

Les dosages hormonaux urinaires sont normaux.

Cependant, il existe des formes anormales du syndrome précité. Dans ces formes, on note l'existence d'amas leydigiens ou de F.S.H. élevée.

HOWARD se demande si ce syndrome de Del Castillo constitue bien une entité distincte du syndrome de Debré-Fibiger.

DEL CASTILLO et ses collaborateurs attribuent ce syndrome à une non-migration des gonocytes primaires vers l'ébauche génitale.

Mais on a cité à deux reprises une spermatogénèse active dans un tube séminifère respecté et, de plus, exceptionnellement, le syndrome de Del Castillo peut coïncider avec un sexe chromatinien femelle. Aussi a-t-on pu envisager de rapprocher ce syndrome de la maladie de Klinefelter, étant donné ces faits histologiques.

2) LES SYNDROMES KLINEFELTÉRIENS ACQUIS :

Ces syndromes sont obligatoirement un caryotype mâle.

Lorsque le caryotype est féminin, aucune discussion n'est possible, il s'agit bien d'un syndrome de Klinefelter.

Il n'y aura pas non plus d'erreur possible lorsque le syndrome est d'apparition tardive chez un individu dont la puberté a été normale et dont les organes génitaux externes (testicules) et les caractères sexuels ont été normalement développés.

Ces syndromes pseudo-klinefelteriens comprennent :

- atrophie testiculaire ;
- gynécomastie ;
- sclérose tubulaire ;
- altérations de cellules de Leydig ;
- hypergonadotrophinurie ;

et sont secondaires, non seulement aux oreillons, mais aussi aux brucelloses ou à la lèpre plus rarement.

Certaines stérilités masculines idiopathiques s'accompagnent d'une image histologique voisine de celle observée dans la maladie de Klinefelter.

Nous avons dit, dès le début de ce travail, que le syndrome de Klinefelter était congénital.

G. DREYFUS propose d'ailleurs de réserver le nom de maladie pour le syndrome de Klinefelter à variété constitutionnelle. Pour les formes acquises, cet auteur propose le terme de syndrome klinefelterien, englobant sous cette terminologie les formes acquises dans l'enfance et révélées à la puberté sous forme de dyspubérisme. Ces syndromes klinefelteriens peuvent être difficiles à différencier du syndrome vrai de Klinefelter.

Au contraire, on élimine facilement les syndromes pseudo-klinefelteriens acquis après la puberté et se rencontrant chez l'adolescent et l'adulte.

Peut-on *histologiquement* différencier un syndrome de Klinefelter et un syndrome klinefelterien acquis ?

Pour NELSON, dans les syndromes acquis, les tubes seraient plus larges et d'un diamètre plus variable d'un tube à l'autre, les lésions

plus polymorphes, des tubes entièrement sclérosés avoisinant des tubes presque indemnes.

Dans les tubes presque normaux, la spermatogénèse est plus active et la maturation germinale poussée plus avant que dans les tubes altérés.

Les cellules de Leydig, elles, seraient bien hyperplasiées, mais non groupées, comme dans le syndrome de Klinefelter.

Ces notions histologiques ne permettent pas, en fait, de trancher avec précision entre une anomalie congénitale et un syndrome acquis.

KLOTZ fait remarquer que les altérations tubulaires peuvent très bien, dans le Klinefelter congénital, être inégales d'une partie à l'autre des coupes histologiques.

GRUMBACH pense qu'il est impossible de différencier histologiquement le syndrome de Klinefelter d'un syndrome klinefelterien.

C'est donc le sexe génétique qui doit aider à faire la différence. Un sexe chromatinien féminin permet d'affirmer l'origine congénitale du syndrome. Cette notion est admise par beaucoup. D'autres la discutent.

Il convient donc d'envisager en détail les données pathogéniques du syndrome de Klinefelter.

CHAPITRE DEUXIEME

LES DONNEES PATHOGENIQUES DU SYNDROME DE KLINEFELTER

Nous allons, en premier lieu, rappeler les éléments de la différenciation sexuelle normale.

La différenciation sexuelle humaine comprend quatre étapes que l'on étudie séparément, mais qui sont en fait dépendantes les unes des autres.

Ce sont :

- la différenciation chromosomique ;
- la différenciation gonadique ;
- la différenciation gonophorique ;
- la différenciation somatique.

A. — La différenciation chromosomique

Elle est le phénomène fondamental de la différenciation sexuelle.

La constance du rapport numérique de mâles et de femelles, voisin de l'unité, est due au dimorphisme sexuel chromosomique.

Certains chromosomes, dits gonosomes différents des autres appelés autosomes, portent en eux les éléments déterminant la différence sexuelle.

La différenciation chromosomique chez l'homme est telle que :

- les femelles sont homogamétiques : XX ;
- les mâles hétérogamétiques : XY.

Mais les gonosomes ne sont pas tout en matière de différenciation sexuelle chromosomique.

Le patrimoine héréditaire est fondamentalement à double potentialité. La différence entre les deux sexes est *avant tout d'ordre quantitatif*. Tout individu est porteur des gènes nécessaires pour orienter la différenciation sexuelle, soit dans le sens mâle, soit dans le sens femelle, mais la somme algébrique de ces tendances diverses est normalement en faveur de l'une de ces deux réalisations, grâce à une prévalence assurée par la balance entre gonosomes et autosomes (K. PONSE).

Il existe donc, chez chaque individu, un fond de bivalence sexuelle fondamentale.

B. — La différenciation gonadique

Très tôt, dans l'embryon, on distingue les futures cellules germinales ou progonocytes, qui migrent vers l'épithélium coelomique situé au-devant du mésonéphros.

C'est dans cette région que vont se développer les crêtes génitales, comprenant une couche médullaire à potentialité mâle et une couche corticale à potentialité femelle.

Certains pensent que la différenciation sexuelle gonadique ne serait qu'une manifestation organique et fonctionnelle de la différenciation sexuelle chromosomique.

D'autres, au contraire, avec WITCHI, pensent que la différenciation des gonocytes en éléments germinaux mâles ou femelles est indépendante de leur propre constitution génétique. Elle est induite par l'une ou l'autre couche de la crête génitale. Si les progonocytes sont dans la médullaire, ils évoluent en éléments germinaux mâles. S'ils sont dans la corticale, ils évoluent en éléments femelles.

C'est donc la progonade qui induit le sexe des gonocytes et, en fin d'évolution, le sexe de l'individu.

Cette induction se ferait sous l'effet de substances sécrétées par l'une ou l'autre couche : la médullarine et la cortécine, qui ne seraient pas de véritables hormones.

Quel que soit le déterminisme de la formation des gonades, il demeure que celles-ci conserveront au terme de leur évolution des séquelles de leur bipotentialité primitive.

Ainsi, dans le testicule, les éléments mésonéphrotiques prédominants formeront la trame tubulaire et les cellules de Leydig, tandis que la partie corticale subsistera sous forme de la tunique vaginale.

C. — La différenciation gonophorique et du sinus uro-génital

Les corps de Muller et de Wolf sont à son origine.

C'est la gonade une fois constituée qui, par ses sécrétions hormonales, induit le développement sexuel ultérieur des voies génitales selon une loi fondamentale :

- le gonophore du sexe homogamétique XX poursuivra son développement lui-même, si rien ne vient le contrarier ;
- au contraire, celui du sexe hétérogamétique dépendra de la sécrétion hormonale de la glande masculine.

Tout se passe, dans l'espèce humaine, comme si le sexe de base était le sexe femelle. La gonade hétérogamétique interviendra quand elle existe :

- d'une part, en inhibant les caractères femelles de base ;
- d'autre part, en induisant de nouveaux caractères mâles.

Cette double action résulterait de deux hormones différentes :

- l'une inhibant le développement mullérien appelé pouvoir anti-mullérien ;
- l'autre, la testostérone douée de pouvoir virilisant.

* *

Telles sont les modalités de la différenciation sexuelle normale chez l'homme.

Dans le syndrome de Klinefelter, cette différenciation sexuelle est anormale. Deux hypothèses s'affrontent :

- origine génétique du syndrome ;
- agression de la gonade embryonnaire.

Nous allons les envisager successivement.

1) ORIGINE DU SYNDROME DE KLINEFELTER :

En faveur de cette origine génétique plaident :

- la découverte d'anomalies congénitales associées ;
- les cas familiaux.

Le syndrome de Klinefelter pourrait donc être une anomalie génétique de la différenciation sexuelle, donc une anomalie chromosomique, une anomalie du caryotype.

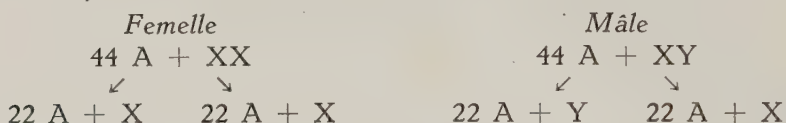
Cette anomalie consisterait en une aneuploïdie ou anomalie par excès de chromosomes sexuels X et Y.

Cette aneuploïdie s'explique, sur le plan théorique, par une non-disjonction chromosomique lors de la méiose chez l'un des parents.

Dans l'espèce humaine, il y a 46 chromosomes :

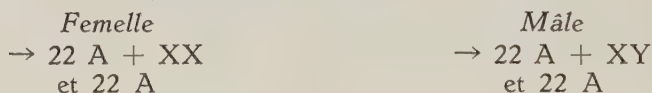
- 44 autosomes ;
- 2 gonosomes.

La disjonction normale donne :



Au contraire, l'absence de disjonction fait apparaître des anomalies chromosomiques.

L'absence de disjonction donne :



Ainsi, trois anomalies sont théoriquement possibles :

- $22 A$;
- $22 A + XX$;
- $22 A + XY$.

Ces trois anomalies peuvent s'unir à un mâle ou une femelle à caryotype normal et dont les gamètes sont normaux.

Ainsi, un gamète femelle $22 A + X$ peut s'associer à un gamète anormal $22 A + XY$ et donner un caryotype à $44 A + XXY$ avec 47 chromosomes.

De même, un gamète mâle $22 A + Y$ peut s'unir à un gamète anormal $22 A + XX$ et donner un caryotype $44 A + XXY$ avec 47 chromosomes.

On considère que le caryotype anormal $44 A + XXY$ est le caryotype des sujets présentant un syndrome de Klinefelter.

Effectivement, 4 sujets klinefelteriens sur 5 sont trouvés de sexe chromatinien féminin (XX).

2) DEUXIÈME HYPOTHÈSE PATHOGÉNIQUE DU SYNDROME DE KLINEFELTER :

— Agression de la gonade embryonnaire, pendant la vie intra-utérine, se constitue cette dystrophie congénitale.

Cette hypothèse découle de la conception de WITCHI à propos de la différenciation sexuelle gonadique que nous avons évoquée plus haut, à savoir que la crête génitale comprend une couche médullaire et une couche corticale.

Les gonocytes, s'ils sont situés dans la médullaire, évoluent dans le sens mâle ; s'ils sont situés dans la corticale, ils évoluent dans le sens femelle.

Pendant la gestation, on peut fort bien penser qu'une agression extérieure peut toucher la crête génitale et inhiber son développement.

Or, on sait que la couche corticale est plus fragile que la médullaire. C'est donc la couche corticale qui disparaît la première. Ainsi, la couche médullaire demeure seule et l'évolution définitive de la gonade se fera dans le sens mâle quel que soit le sexe chromosomique de l'embryon. De plus, il est concevable que l'agression de la crête génitale ne détruit pas seulement la corticale, mais altère aussi la médullaire. Les éléments germinatifs mâles définitifs seront le plus souvent altérés.

Telles sont les données permettant de préciser l'étiologie de la maladie de Klinefelter.

Mais un autre problème se pose. Le syndrome de Klinefelter survient-il nécessairement chez des sujets dont le sexe chromatinien est féminin ou peut-il s'observer dans les deux sexes. Cette distinction comprend deux théories :

- la théorie uniciste, comme quoi le syndrome de Klinefelter ne s'observe que chez un sujet de sexe chromatinien femelle ;
- la théorie dualiste, voulant que le syndrome de Klinefelter s'observe indifféremment dans n'importe quel sexe.

Cette deuxième théorie est véritablement faussée. En effet, il est indubitable que depuis la recherche systématique du sexe chromatinien et du caryotype des sujets klinefelteriens, on a avec certitude observé que neuf fois sur dix le sexe chromatinien était féminin.

Mais alors, comment expliquer la survenue du syndrome de Klinefelter chez des sujets génétiquement mâles. Il est vraisemblable de penser que l'agression gonadique, si elle existe pendant la vie utérine, atteint les deux couches de la crête génitale, avec une nette prédominance pour la corticale qui serait détruite.

Si cette agression survient chez un embryon mâle, elle n'empêche pas le développement d'une gonade mâle, mais le testicule définitif est atrophique.

Si l'agression se produit chez un embryon génétiquement femelle, il se constituera un testicule, mais ce dernier sera dystrophique, comme s'il était marqué par le fait que la gonade a subi une déviation dans le sens mâle.

Ainsi, on peut conclure de cette étude physio-pathogénique du syndrome de Klinefelter, qu'il survient chez un sujet à sexe chromatinien femelle et à caryotype de 47 chromosomes (44 A + XXY), ceci neuf fois sur dix. Les autres cas où le sexe chromatinien est masculin sont plus difficiles à expliquer, même en supposant qu'il y ait eu pendant la vie embryonnaire une agression de la crête génitale détruisant sa corticale.

Le syndrome de Klinefelter est très intéressant sur le seul plan de sa formule chromosomique particulière 44 A + XXY.

Les connaissances détaillées des structures des hétérochromosomes sont très instructives.

À côté du syndrome de Klinefelter, existent d'autres syndromes dont le caryotype est anormal.

Il s'agit en particulier du syndrome de Turner à 45 chromosomes (44 A + X), ou encore des femelles Triplo X à 47 chromosomes (44 A + XXX).

Ou plus rarement du syndrome de Ferguson à 48 chromosomes (44 A + XXXY) survenant chez des mâles.

Ainsi, on peut se rendre compte de l'importance des hétérochromosomes dans la différenciation sexuelle.

Le chromosome Y a une valeur masculinisante certaine.

Ainsi, le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Ferguson s'observent chez les individus dont l'aspect extérieur est masculin.

Au contraire, les triplo X et le syndrome de Turner s'observent chez des sujets dont l'aspect extérieur est féminin.

De plus, l'homme normal possède un seul hétérochromosome Y et un seul hétérochromosome X.

On peut supposer que le nombre de gonosomes X par rapport au nombre de gonosomes Y est important. Chez l'individu normal, ce rapport est égal à l'unité.

Dans le syndrome de Klinefelter ou l'observation de Ferguson, le rapport X/Y est supérieur à l'unité. Dans ces deux cas, la fonction testiculaire tubulaire disparaît.

À la lumière des autres anomalies sexuelles d'origine génétique, on peut encore renforcer l'hypothèse uniciste du syndrome de Klinefelter.

CARYOTYPES DES ANOMALIES
DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

<i>Nom du syndrome</i>	<i>Caryotype</i>	<i>Aspect ext. du sujet</i>	<i>Organes génitaux</i>
KLINEFELTER	44 A + XX Y	Homme	Testicules non fonctionnels
TURNER	44 A + X sans Y	Femme	Pas d'ovaires
TRIPLO X	44 A + XXX sans Y	Femme	Ovaires fonctionnels
FERGUSON	44 A + XXX Y	Homme	Atrophie testiculaire

Nous avons dit, dès l'introduction, que le syndrome de Klinefelter ne bénéficiait d'aucune thérapeutique efficace.

On peut, dans cette affection, prescrire une thérapeutique hormonale substitutive à base d'hormones mâles.

Cette thérapeutique reste sans valeur fonctionnelle quant à l'espoir de procréation.

Elle permettra d'améliorer la libido de ces sujets klinefelteriens.

OBSERVATIONS

Pour illustrer cette étude théorique du syndrome de Klinefelter, nous rapportons :

— d'une part, l'observation publiée par P. MOZZICONACCI, C. NÉZÉLOF, C. ATTAL, F. GIRARD, M. GAUTIER dans les *Annales de Pédiatrie*. Cette observation concerne un enfant de dix-huit mois. Elle met bien en évidence la valeur du sexe chromatinien et du sexe chromosomique dans l'affirmation d'un syndrome de Klinefelter ;

— d'autre part, deux observations publiées par M. LELONG et P. PETIT.

SYNDROME DE KLINEFELTER *

Le petit Dominique G... est âgé de dix-huit mois lorsqu'il entre dans le service, le 29 novembre 1958, pour de la fièvre, de la toux et une légère dyspnée. Cet épisode pulmonaire, le deuxième que l'enfant ait présenté, cède en quelques jours à un traitement antibiotique.

En examinant l'enfant, nous avons été frappés par un aspect génital anormal. La verge était petite, quoique de conformation normale. Il existe un phimosis serré, mais on peut cependant distinguer un gland d'apparence normale, avec un méat urétral s'ouvrant à son extrémité antérieure. Le scrotum est vide. Les testicules ne sont pas palpables ni dans les bourses, ni dans la région inguinale. On perçoit seulement deux petits nodules hypoplasiques. Le raphé médian est plus saillant qu'il n'est habituellement. Mais le repli scrotal est fermé sur toute sa longueur. Il n'y a pas de pigmentation anormale, pas d'ouverture du sinus urogénital.

L'enfant est d'apparence normale. Son développement physique est satisfaisant : 12,150 kg et 85 cm ; son comportement paraît normal.

(*) Observation rapportée par P. MOZZICONACCI, C. NÉZÉLOF, C. ATTAL, F. GIRARD et M. GAUTIER (*Ann. de Pédiatrie*, juin-juillet 1962, n° 42-43).

L'hypothèse d'un état intersexué nous amène à une étude du sexe chromatinien, qui se révèle positif (féminin).

Les examens complémentaires nous montrent :

1° Un test de Thorn légèrement positif :

Avant A.C.T.H. :

— 17-cétostéroïdes	0,75 mg/24 h
— 17-cétostéroïdes	0,59 mg/24 h

Après A.C.T.H. :

Premières vingt-quatre heures :

— 17-cétostéroïdes	1,35 mg
— 17-hydroxystéroïdes	1,43 mg

Deuxièmes vingt-quatre heures :

— 17-cétostéroïdes	0,95 mg
— 17-hydroxystéroïdes	1,71 mg

(à noter l'absence de toute excrétion anormale d'androgènes)

2° Une élimination de prégnanediol spécifique de 30 γ /24.

Cœstrogènes biologiques inférieurs à 0,5 γ /24 h.

Gonadostimulines positives à 3 U.S. (Docteur THÉVENET).

Ce chiffre de F.S.H. est supérieur au taux habituel d'un enfant de même âge.

3° L'âge osseux correspond à l'âge réel.

— *Une urétrographie* (Docteur BOISSONNAT) confirme l'absence de sinus urogénital, montre que l'urètre postérieure est d'aspect normal et qu'il n'y a pas de vagin.

— *Une laparotomie exploratrice* (12 février 1959 — Docteur BOISSONNAT) confirme l'absence d'ovaires et de trompes. Deux canaux déférents sont dégagés et, devant les canaux inguinaux, deux testicules de petite taille sont trouvés. On pratique une orchidopexie bilatérale et on prélève deux fragments pour biopsie.

— *Examen histologique* (Docteur NÉZÉLOF) : les deux testicules sont histologiquement comparables : ils sont constitués de tubes étroits, bordés par des cellules sertoliennes uniformes et homogènes, reposant sur une vitrée peu épaisse. Aucune cellule possédant des caractères nets de spermatogonose n'a été constatée dans la bordure épithéliale. On note une sclérose nette de l'albuginée et une fibrose interstitielle plus discrète.

En conclusion, immaturité testiculaire avec absence possible de cellules de la lignée séminale.

— *La formule chromosomique*, enfin, nous a montré l'existence de 47 chromosomes : présence d'un chromosome X supplémentaire : formule XXY.

Par la suite, l'enfant a été revu régulièrement.

A trois ans, on note un léger retard staturo-pondéral : 13,250 kg pour 94 cm.

Un test de Brunet-Lezine révèle un certain retard intellectuel : âge mental de trente mois pour trente-cinq mois d'âge réel (Q.I. : 85), mais, en réalité, le test pratiqué pendant l'hospitalisation est sujet à interprétation. L'enfant paraît norma-

lement développé du point de vue de la coordination motrice, du graphisme et surtout du développement verbal.

La fratrie a pu être examinée : une sœur de six ans et deux frères de quatre ans et de onze mois. Tous sont normaux. Chez les deux derniers, en particulier, on ne découvre pas de corpuscules de Barr dans le frottis de la muqueuse buccale.

Au total, chez un enfant de dix-huit mois, des anomalies génitales discrètes et une cryptorchidie bilatérale font suspecter un syndrome de Klinefelter, qui est confirmé par l'existence d'un sexe chromatinien féminin, et surtout par la présence d'un chromosome sexuel X supplémentaire : XXY.

SYNDROME DE KLINEFELTER *

Jac... Pierre est vu pour la première fois à seize ans et demi pour retard pubertaire. Il est grand, très longiligne et présente à l'évidence un dyspubérisme : la verge est peu développée ; les testicules petits ; la pilosité pubienne pauvre ; enfin existe une gynécomastie nette avec lobules glandulaires et aréoles élargies.

Au point de vue biologique, la F.S.H. est peu augmentée (entre 25 et 30 U.S.).

Les dosages hormonaux se révèlent inhabituels dans ce cas, à tel point qu'on a pensé à une participation surrénalienne plus importante qu'à l'accoutumée.

	<i>Elimination de base par 24 h</i>	<i>Après 10.000 unités de gonadochorionique/24 h</i>
— Prénanediol	2,8 mg	7,5 mg
— Folliculine	20 γ	20 γ
— 17-cétostéroïdes	21,8 mg	34,3 mg
— Déhydroépiandrostérone	9,4 mg	12,6 mg

C'est l'existence d'un sexe chromatinien féminin et le résultat de la biopsie gonadique qui permettent d'affirmer le diagnostic en montrant une scléro-hyalinose tubaire, des amas leydigiens, quelques spermatides, mais pas de spermatozoïdes reconnaissables.

SYNDROME DE KLINEFELTER *

Vel... Daniel est vu pour la première fois dans le service, à l'âge de quatorze ans, pour une obésité, un léger retard pubertaire et des testicules de très petite taille.

(*) Observations rapportées par M. LELONG, P. PETIT, P. CANLORBE, M. SÉBAQUIN-ZUCMAN, J. CENDRON, P. BORNICHE et R. SCHOLLER (*Annales de Pédiatrie*, 24 décembre 1959, n° 106).

Lorsque la puberté s'accomplit, à quinze ans, la verge et le scrotum apparaissent normaux, mais les testicules restent de la taille d'une noisette.

(Le testicule gauche cryptorchide a été abaissé à l'âge de neuf ans dans la bourse.)

La pilosité est normale.

A seize ans, apparaît une gynécomastie (palpation de lobules mammaires, aréole de 3 cm de diamètre).

On évoque le diagnostic de Klinefelter qui est confirmé par le sexe chromatinien féminin, l'augmentation de F.S.H. urinaires (150 U.S./24 h).

La biopsie gonadique montrant des altérations tubulaires typiques avec sclérohyalinose et cellules de Leydig en amas. Les dosages biologiques sont à peu près normaux, avec peut-être un taux un peu élevé de folliculine.

	<i>Elimination de base par 24 h</i>	<i>Après A.C.T.H.-retard (80 U) par 24 h</i>
— 3 γ -stéroïdes,	16,6 mg	11,1 mg
— 17-cétostéroïdes	7,2 mg	17,5 mg
— Folliculine	20 γ	55 γ
— 17-hydroxycorticostéroïdes ..	5,5 mg	6,6 mg

CONCLUSION

Le syndrome de Klinefelter est une affection congénitale.

C'est une forme particulière d'anomalies de la différenciation sexuelle d'origine génétique consécutive à une aneuploïdie.

Ce syndrome se manifeste cliniquement par un hypogonadisme masculin avec :

- atrophie testiculaire ;
- azoospermie ;
- hypergonadotrophinurie.

Ces trois signes orientent le diagnostic clinique. La biopsie testiculaire montre une altération des tubes séminifères.

En fait, le diagnostic ne peut être affirmé que par la recherche du sexe chromatinien qui est féminin dans la plus grande majorité des cas.

Enfin, plus récemment, l'étude du caryotype des sujets klinefelteriens a montré que la formule chromosomique était anormale.

Ces individus ont une distribution chromosomique particulière à 47 chromosomes :

- 44 autosomes ;
- 3 hétérochromes : XXY.

Cette étude du caryotype permettra de poser le diagnostic de syndrome de Klinefelter chez les tout jeunes enfants.

On ne peut actuellement traiter le syndrome de Klinefelter que par une thérapeutique hormonale sans grande valeur fonctionnelle quant à l'espoir de procréation des individus.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BRETON (A.). — Les états intersexués chez le nourrisson. (*Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35, 1069.)
- BUNGE (R.G.) et BRADBURY (J.T.). — Nouveaux concepts sur le Klinefelter. (*J. Urol.*, 1956, 76, 758.)
- A 10 year old boy with a positive sex chromatin test. (*J. Urol.*, 1957, 78, 775.)
- CORNWELD (J.G.), HERRMANN (W.). — Intersexuality in mentally deficient patients. (*Ac. Endocr.*, 1958, 27, 369.)
- DECOURT (J.), LOUCHART (J.), CLOAREC (M.). — Essai de stimulation des gonades par la gonadotrophine chorionique dans 6 cas de syndrome de Klinefelter. (*Ann. Endocr.*, 1958, 19, 134.)
- DREYFUS (G.), ZARA (M.), SÉBAOUN (J.), BELAISH (J.). — À propos d'un cas de maladie de Klinefelter à sexe chromatinien féminin. Essai d'interprétation nosologique des syndromes klinefelteriens. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 1304.)
- FERGUSON-SMITH (M.A.). — Chromatine positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism) in a mental-deficiency hospital. (*Lancet*, 1958, I, 7027, 928.)
- The prepubertal testicular lesion in chromatin positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism) as seen in mentally handicapped children. (*Lancet*, 1959, I, 7066, 219.)
- GRIBOFF (H.F.), LAWRENCE (R.). — The chromosomal etiology of congenital gonadal defects. (*Am. J. Med.*, 1961, 30, 554.)
- JOST (A.). — La différenciation sexuelle de l'embryon. (Baltimore, Williams and Wilkins ed., 1958.)
- KLINEFELTER (H.P.), REIFENSTEIN (E.C.), ALBRIGHT (F.). — Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism an increased excretion of follicle stimulating hormone. (*J. Clin. Endocr.*, 1942, 2, 615.)
- KLOTZ (H.P.) et SORS (C.). — À propos de syndrome de Klinefelter et de son diagnostic précoce pré-pubertaire. (*Ann. Endocr.*, 1958, 19, 128.)

- LELONG (M.), JOSEPH (R.), LETAN VINH, BORNICHE (P.) et LAUMONNIER (R.). — Un cas de syndrome de Klinefelter avec signes hormonaux d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 25-26, 1372.)
- LELONG (M.), PETIT (P.), CANLORBE (P.), SÉBAOUN-ZUCMAN (Mme), CENDRON (J.), BORNICHE (P.), SCHOLLER (R.). — Les anomalies de la détermination sexuelle. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd.*, 1959, 53, 581.)
- LEJEUNE (L.), GAUTIER (M.) et TURPIN (R.). — Les chromosomes humains en culture de tissus. (*C.R. Ac. Sc., Paris*, 1959, 248, 602.)
- MOORE (K.) et BARR (M.L.). — Frottis de la muqueuse buccale pour la détermination du sexe chromatinien. (*Lancet*, 1955, 2, 57.)
- MOORE (K.L.). — Sex reversal in newborn babies. (*Lancet*, 1959, I, 7066, 217.)
- MOSIER (H.D.), SCOTT (L.W.), COTTER (L.H.). — The frequency of the positive sex-chromatism pattern in males with mental deficiency. (*Pediatrics*, 1960, 25, 291.)
- MOZZICONACCI (P.), NÉZÉLOF (C.), ATTAL (C.), GIRARD (F.) et GAUTIER (M.). — Syndrome de Klinefelter du nourrisson. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd.*, juin-juillet 1962, 42-43, 363.)
- PARIENTE (Mme J.). — Contribution à l'étude génétique du syndrome de Klinefelter. (*Thèse, Paris*, 1960.)
- PRADER (A.). — Etats asexués d'apparence génitale normale. (*Ann. Nestlé*, 1958, 28, 3.)
- SERINGE (Ph.), BACH (Ch.). — Maladie de Klinefelter. (*Sem. Hôp. Paris*, 1961, 37, 2898.)
- STEWART (J.S.), FERGUSON-SMITH (M.A.), LENNOX (B.), MACK (W.S.). — Klinefelter's syndrome: genetic studies. (*Lancet*, 1958, I, 117.)
- STEWART (J.S.S.). — Medullary gonadal dysgenesis (chromatin-positive Klinefelter's syndrome). (*Lancet*, 1959, I, 7084, 1176.)
- TANNER (J.M.), PRADER (A.), HABICH (H.), FERGUSON-SMITH (M.A.). — Genes on the Y chromosome influence rate of maturation in man. Skeletal studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner (XO) syndromes. (*Lancet*, 1959, 2, 7095, 141.)
- THIRIEZ (H.). — La notion de sexe chromatinien. Rapport avec le sexe génétique. (*Thèse, Paris*, 1957.)
- VALENSI. — Les anomalies de la différenciation sexuelle. (*Tunisie Médicale*, 1962.)
- WITSCHI (E.), NELSON (W.O.), SEGAL (S.J.). — Genetic developmental and hormonal aspects of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. (*J. Clin. Endocr.*, 1957, 17, 737.)

